

## 1 Algemene gegevens

- 1.1 Titel van het project | Speelt TRPC6 de hoofdrol bij het ontstaan en de behandeling van schade aan het nierfilter? \_\_\_\_\_
- 1.2 Looptijd van het project | 1-5-2018 - 1-5-2023 \_\_\_\_\_
- 1.3 Trefwoorden (maximaal 5) | Nier, Nierschade, Suikerziekte, TRPC6, FSGS \_\_\_\_\_

## 2 Categorie van het project

- 2.1 In welke categorie valt het project.

U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.

- Fundamenteel onderzoek \_\_\_\_\_
- Translationeel of toegepast onderzoek \_\_\_\_\_
- Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie \_\_\_\_\_
- Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid of het welzijn van mens of dier \_\_\_\_\_
- Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort \_\_\_\_\_
- Hoger onderwijs of opleiding \_\_\_\_\_
- Forensisch onderzoek \_\_\_\_\_
- Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven \_\_\_\_\_

### 3 Projectbeschrijving

3.1	Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Eiwitverlies in de urine is één van de eerste kenmerken van nier schade en een belangrijk risicofactor voor het ontwikkelen van nierfalen. Eiwitverlies in de urine wordt veroorzaakt door schade aan het nierfilter. Het eiwit TRPC6 lijkt een rol te spelen bij het ontstaan van schade aan het nierfilter tijdens verschillende nierziekten (verlittekening van het nierfilter (FSGS), en nierschade door suikerziekte). Meer activiteit of toegenomen aanwezigheid van TRPC6 lijkt te leiden tot meer nier schade. Het is echter nog niet bewezen dat het remmen van de activiteit van TRPC6 in het nierfilter eiwitverlies in de urine kan verminderen. Daarom hebben we een muis ontwikkeld waarin we TRPC6 kunnen 'uitzetten' op een door ons gekozen moment en specifiek in die niercellen (podocyten) die tijdens nierziekten beschadigd en verloren raken. We zullen eerst controleren of het 'uitzetten' van TRPC6 in niercellen op zichzelf niet schadelijk is. Daarna kunnen we de rol van TRPC6 bij het ontstaan of het herstel van nier schade in drie verschillende muismodellen voor nierziekten bestuderen.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang?	Op dit moment is er nog geen goede behandeling voor nier schade en nierfalen, waardoor patiënten afhankelijk zijn van dialyse en niertransplantatie. Dit project zal meer inzicht geven in de rol van TRPC6 bij het ontstaan van nierziekten/nier schade. Tevens wordt duidelijk of remming van TRPC6 gunstige effecten heeft nadat de nier schade is ontstaan. Deze kennis kan op termijn bijdragen aan de ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor nierziekten.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt?	Voor deze studie worden maximaal <b>1860 muizen</b> gebruikt.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren?	Muizen kunnen symptomen ontwikkelen ten gevolge van de nierziekte, waaronder veel drinken, veel plassen en gewichtsafname door het ontwikkelen van suikerziekte. Daarnaast zullen muizen stress of angst ondervinden door injecties, kortdurend verblijf in een metabole kooi, en bloedafnames.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst?	Mild ongerief: 60%, matig ongerief: 32%, ernstig ongerief 8%.
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop?	Aan het einde van het experiment zullen de muizen worden gedood om bloed en nieren te verzamelen voor verdere analyse.

## 4 Drie V's

4.1	<b>Vervanging</b> Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdier vrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden.	Nierziekten zijn zeer complexe processen waarbij meerdere orgaansystemen en verschillende celtypen in het nierfilter betrokken zijn. Met proefdier vrije alternatieven kan dit niet goed nagebootst worden. Daarom is het noodzakelijk om gebruik te maken van diermodellen.
4.2	<b>Vermindering</b> Leg uit hoe kan worden verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.	Het aantal diergroepen per experiment beperken we door alleen de meest noodzakelijke experimentele- en controlegroepen te kiezen. Per groep berekenen we het minimaal noodzakelijke aantal dieren om wetenschappelijk betrouwbare resultaten te krijgen.
4.3	<b>Verfijning</b> Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diermodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.	We hebben voor muizen gekozen, omdat de nieren van deze dieren goed vergelijkbaar zijn met de mens en goede muismodellen voorhanden zijn voor de relevante nierziekten die bij patiënten voorkomen. Waar mogelijk zijn diermodellen gekozen waarin nier schade zich langzaam ontwikkelt, waardoor de dieren gedurende de looptijd van het experiment nog niet erg ziek zijn. Daarnaast is er al veel ervaring met de muismodellen, en is alle expertise voor het werken met de muismodellen aanwezig, waardoor het ongerief voor de muizen zoveel mogelijk wordt beperkt.
4.4	Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.	Om te zorgen dat we zo min mogelijk stress bij de dieren veroorzaken, voeren we de behandeling zo kort en efficiënt mogelijk uit. De dieren worden behandeld door ervaren medewerkers zodat eventueel ongemak vanwege het hanteren tot een minimum wordt beperkt. Tevens zullen muizen met suikerziekte insuline ontvangen als de bloedsuikerwaarden hoger zijn dan 25 mmol/l, zodat de dieren minder last hebben van de suikerziekte. Het gewicht van de muizen zal, als maat voor de vochttoestand, extra gecontroleerd worden om te voorkomen dat de muizen door suikerziekte uitdrogen. Daarnaast krijgen de muizen extra kooiverrijking, en kan papvoer aangeboden worden als de muizen teveel gewicht verliezen. Wanneer een dier onverwacht meer ongerief ondervindt dan toegestaan voor dit project zal het dier voortijdig gedood worden.

## 5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum	25 januari 2019
Beoordeling achteraf	Ja
Andere Opmerkingen	Nee